

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 9/20, 47/36, 47/10 A61K 47/26		A1	(11) 国際公開番号 WO 93/12769
		(43) 国際公開日 1993年7月8日 (08.07.1993)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01631 (22) 国際出願日 1992年12月15日 (15. 12. 92)		(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BB, BE (欧州特許), BF (OAPI特許), BG, BJ (OAPI特許), BR, CA, CF (OAPI特許), CG (OAPI特許), CH (欧州特許), CI (OAPI特許), CM (OAPI特許), CS, DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GA (OAPI特許), GB (欧州特許), GN (OAPI特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LK, LU (欧州特許), MC (欧州特許), MG, ML (OAPI特許), MN, MR (OAPI特許), MW, NL (欧州特許), NO, NZ, PL, PT (欧州特許), RO, RU, SD, SE (欧州特許), SN (OAPI特許), TD (OAPI特許), TG (OAPI特許), UA, US.	
(30) 優先権データ 特願平3/356898 1991年12月24日 (24. 12. 91) JP 特願平4/335076 1992年11月20日 (20. 11. 92) JP		添付公開書類 国際調査報告書	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 正木勝広 (MASAKI, Katsuhiko) (JP/JP) 〒425 静岡県焼津市田尻1754番地3 Shizuoka, (JP) 伴 和敏 (BAN, Kazutoshi) (JP/JP) 〒425 静岡県焼津市大住48番地1 Shizuoka, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)			
(54) Title : INTRABUCCALLY DISINTEGRATING PREPARATION AND PRODUCTION THEREOF			
(54) 発明の名称 口腔内崩壊製剤及びその製造法			
(57) Abstract <p>A solid preparation soluble in the buccal cavity, which is composed of a sugar comprising lactose and/or manitol and 0.1-1.2 w/w%, based on the sugar, of agar and an active ingredient and has a density of 400-1,000 mg/ml and such a strength as to withstand the handling in the manufacture thereof. It has such a sufficient practical solubility in the buccal cavity that even the aged or children having difficulty in swallowing a solid preparation, such as a tablet, can take it. It has an exceedingly high strength as compared with conventional open matrix structures and hence can withstand satisfactorily carrying and PTP packaging.</p>			

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

本発明は、乳糖および／またはマンニトールからなる糖類と、糖類に対し、0.1~1.2w/w%の寒天および活性成分とからなる密度400~1000mg/mlである製剤取扱い上十分な強度を有する口腔内溶解性の固形製剤に関する。

本発明の固形製剤は、口腔内で実用上十分な溶解性を有し、錠剤等の固形製剤をのみ込むことが困難な高齢者や小児も容易に服用できる。また、従来の開放マトリックス構造体に比べて格段にすぐれた硬度を有しており、製剤の携行及びPTP包装にも十分耐えうる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MW	マラウイ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NL	オランダ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BE	ベルギー	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BJ	ベナン	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
BR	ブラジル	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CA	カナダ	JP	日本	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CH	スイス	KZ	カザフスタン	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャード
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	UA	ウクライナ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	US	米国
DK	デンマーク	ML	マリ	VN	ベトナム
FI	フィンランド	MN	モンゴル		
ES	スペイン	MR	モーリタニア		

## 明 細 書

## 口腔内崩壊製剤及びその製造法

## 技術分野

本発明は、製剤の取扱い上、通常の錠剤と同様に実用に供しうる  
5 強度を有し、且つ口腔内で実用上十分な溶解性または崩壊性を有する固形製剤およびその製造法に関する。

## 背景技術

経口用の医薬品剤型が種々知られているが、患者の飲みやすさを  
10 考慮した剤型は少なく、特に薬剤の服用に問題の多い高齢者や小児に適した取り扱いやすい剤型の開発が求められている。

例えば、経口用製剤として繁用されている錠剤やカプセル剤については、嚥下力が弱い高齢者や小児の場合、飲みこみにくい、咽頭、食道につかえる等の理由から服用を嫌がる患者も多い。

15 散剤、顆粒剤では口腔内に残留し嚥下しずらく、口中に不快感が残る。又、高齢者では服用時にむせたり、義歯間に顆粒が入り込み疼痛、不快感が生じるケースもある。更には、散剤、顆粒剤では袋を破って薬剤を口中に入れるが、高齢者や小児には袋を破ることが困難であったり、一部こぼしたりすることも多い。

20 これらの経口剤では服用時に水を必要とし、特に高齢者や小児では服用の困難性から大量の水を要するケースも多い。しかし特に就寝前では夜間の排尿の問題もあり、水分の摂取をひかえたい現状もある。さらに日常生活を行いながら定期的に服用を要する患者では、状況によっては常に水を用意するのが困難なケースも有り、服薬コンプライアンスの低下につながるケースも多い。  
25

シロップ剤等は、高齢者や小児用に好ましいとされる剤型であるが、計量による服用は高齢者や小児には困難性が高く正しい量の服

用が期待できない。中には液剤を口に運ぶ事にも困難をきたす高齢者も多く、看護人の手をかりる場合を除き、服用時の手間を考えると必ずしも高齢者や小児に適した剤型とは言えない。

5 以上より、これからの高齢化社会を迎えるにあたり、高齢者ほど慢性疾患の罹患率が高く、長期にわたり服用する傾向にある事を考えると、特に高齢者の服用に適した剤型の開発は急務と考えられる。又、生活の質を確保する点からも、患者の能力、生活状況に応じた、飲みやすく、取り扱いやすい剤型の開発が望まれる。

10 高齢者や小児もしくは服用を嫌がる患者に適する剤型として、口腔内で溶解もしくは崩壊する薬剤がいくつか知られている。例えば、特公昭62-50445号公報には、医薬物質を含むゼラチンを主成分とする水溶液を凍結し、溶媒を昇華させて得られた解放マトリックス網状構造体からなる固形製剤が記載されている。この解放マトリックス網状構造体は、10~200mg/mlの密度を有し、  
15 錠剤用崩壊試験で、水中で10秒以内に崩壊する水による急速な崩壊性を有することが説明されている。患者の口中で1~2秒で急速に崩壊し、だ液とともに飲みこまれるため、服用を嫌がる患者においてもはき出すのを防げることが開示されている。

20 しかし、本開放マトリックス構造体は、その急速な崩壊性を有する構造ゆえに、硬度の測定が不可能な程もろく、強度が十分ではなかった。従って通常の錠剤に用いられる取り出しの簡便なPTP (Press Through Pack) 包装等は適用できず、シールをはぎ取る形式の特別の包装形態を必要とし、又、製剤の配送、携帯中、あるいは服用時に製剤を取り出す際等に製剤のくずれ、割れが生じやすく、取り扱い上の困難性が高い。  
25 更に湿度に敏感であり、製剤を手にとっただけでも表面がべとつくなどの問題があった。従って製剤の取り扱いに注意を要し、特に高齢者や小児が取り扱うには問題が多く、実用上適した剤型とは言えない。

特開平2-30014号には糖、活性成分等の固形成分にわずか

に湿潤した塊を生成するのに十分な少量の揮発性液体結合剤を一時的に加え混合した塊を、成形型枠中に強制的に押し込み液体結合剤を蒸発させて製造する湿製錠剤が開示されている。しかし、当該湿製錠剤は粘土状物を強制的に充填成形して乾燥するため空気の混入等がさけられず薬物含量の不均一、形状のバラツキ、硬度の不均一等を生じ、実用性に劣るものであった。又、その製造方法ゆえに、特別な鑄型充填装置を必要とし、工業的生産に適するものではなかった。

特開平 3 - 5 6 4 1 2 号には糖類を凍結乾燥してなる口腔内溶解性製剤が開示されているが、製剤の硬度が低く、通常の P T P 包装には適用できず、製剤取扱い上実用性の低いものであった。

又、製造上も鑄型に充填する懸濁液の粘度が高く、通常の液体充填装置を用いることができず、特別の充填装置を必要とし、又、粘度が高いため、形状のバラツキ、製剤重量の不均一等を生じやすく、工業的生産性に劣るものであった。

#### 発明の開示

本発明者らは高齢者や小児にも適用できる、服用しやすく、取り扱いやすい上、正確な量の服用が可能な新しい剤型を鋭意研究した結果、口腔内で水なしでも短時間で崩壊し飲みやすい上、薬剤の取り出し、取り扱いも容易である新しい剤型を完成させたものである。

しかも、本剤型は工業的生産性に優れ、薬剤の含量均一性、形状の一定性を備えた実用上有用なものである。

すなわち、本発明は、活性成分と乳糖および／またはマンニトールからなる糖類と、固形成分に対し 0.12 ~ 1.2 w/w % の寒天からなる、密度が 400 mg/ml 乃至 1000 mg/ml である製剤取扱い上十分な強度を有する口腔内崩壊性の固形製剤に係るものであり、本製剤は口腔内で水なしでも短時間で崩壊し容易に飲み込むことが可能である上、製剤取扱い上十分な強度を有し、通常

の錠剤に適用される P T P 等の取り出しの簡便な包装形態が適用でき、又、配送、携帯、取り出し後の取り扱いに特段の制約がなく実用性が高い製剤である。

5       また、本発明は、活性成分と乳糖および／またはマンニトールからなる糖類を、固形成分に対し 40～60 w/w % の濃度 0.3～2.0 w/w % 寒天水溶液に懸濁し、鑄型に充填しゼリー状に固化させた後、乾燥を行うことを特徴とする製剤取扱い上十分な強度を有する口腔内崩壊性固形製剤の製造法に係るものである。本製造法によれば製剤の重量均一性、活性成分含量均一性、並びに形状の一定性に  
10       優れた本発明製剤を製造することができる。しかも乾燥が減圧乾燥、通風乾燥等で行え、乾燥に係る操作の煩雑性もなく、工業的生産性に優れた製造方法である。

以下、本発明の詳細を説明する。

本発明の製剤を構成する糖類は、水に対する分散性が良好で適度  
15       な溶解度を有する乳糖および／またはマンニトールである。これらはいずれか一方だけを配合してもよいし、混合物を用いてもよい。それらの混合割合に拘らず所望の硬度および崩壊速度（溶解速度）を示す構造体を得ることができる。しかし、これら以外の糖類例えばショ糖、グルコース、ソルビトールなどでは所望の構造体を得る  
20       ことができず、乳糖および／またはマンニトールとその他の糖類を混合して使用した場合でも、溶解性が著しく遅延する。

本発明製剤の糖類は、活性成分とともに水に分散（一部溶解）された状態で固化された後、水分が除去される際に、溶解せずに分散している糖を一部溶解している糖が結合させながら所望の構造体を  
25       形成するものと予想される。従って本発明は糖類として良好な分散性と、適度な溶解度を有する乳糖および／またはマンニトールを用いる点に特徴を有するものである。

本発明製剤における糖類の配合量は活性成分の性質・量にもよるが固形成分全体に対して 50 w/w % 以上であり、好ましくは 80 w

／w %以上、さらに好ましくは90 w / w %以上である。

つぎに本発明は固形成分（すなわち活性成分と糖類等）に対して、  
0.12～1.2 w / w %の寒天を用いる。寒天を加えることによって、

- ① 寒天水溶液が室温下で急速にゼリー状に固化する性質により、  
5 懸濁液を鋳型に充填後、短時間でゼリー状に固化し、懸濁液中  
の固形成分の沈殿等を防ぎ一定の硬度を有する均一な構造体を得ることができる。
- ② また、寒天自体も構造体の一部を形成し、製剤の強度を向上  
させる効果を有する。
- 10 ③ ゼリー状に固化していることにより、乾燥の工程において減  
圧条件による乾燥面の膨張が押えられ、膨張によって生じる硬  
度の低下、形状のバラツキを防ぐことができる。
- ④ 特に減圧もしくは通風乾燥の場合には、水分子とともに寒天  
の一部が製剤の上部表面に移動することにより、製剤表面の構  
15 造体の強度が更に向上する。
- ⑤ 鋳型に充填後、短時間でゼリー状に固化することにより、形  
状のくずれがなく、その後の鋳型の移動、乾燥等の操作が容易  
となる等の有利な点が挙げられる。

寒天以外でも、ゼリー状に固化する物質、例えばゼラチン等が知  
20 られているがゼリー状に固化する温度が適当ではない、固化に時間  
を要する等操作性に劣る他、乾燥した製剤が適当な硬度並びに溶解  
性を有さず、目的とする製剤が得られないと予想される。

寒天としては特に制限はなく、好ましくは日本薬局方品が用いら  
れる。例えば寒天末P S - 7、P S - 8（伊奈食品製）が挙げられ  
25 る。

寒天の配合割合は固形成分に対して 0.12～1.2 w / w %であり、  
好ましくは 0.2～0.4 w / w %である。

本発明の構造体を製造するには、乳糖および／またはマンニトール  
からなる糖類を寒天水溶液に懸濁し、鋳型に充填、ゼリー状に固

- 化したのち、乾燥する。寒天水溶液の濃度は、0.3～2.0 %好ましくは0.3～0.8 %が適当である。また、寒天水溶液の使用量は、固形成分に対する寒天の配合割合が0.12～1.2 w/w %となる様に調製すればよいが、好ましくは固形成分に対して40～60 w/w %の寒天水溶液を用いるのがよい。

寒天水溶液の濃度が、0.3 %より低い場合は、寒天を配合した有利な効果が期待できない。また、濃度がこれ以上高い場合は、口腔内での崩壊性が遅延する。

- 本発明製剤に適用される活性成分としては、寒天水溶液中に溶解または懸濁させることができるものであれば特に限定はなく、錠剤の嚥下困難者、高齢者、小児を対象とした薬剤、あるいは水なしで飲めることにより、日常生活を行いながら投薬を必要とする薬剤、飲水制限のある患者用製剤、頓服用薬剤等が好ましいものとしてあげられる。

- 15 利用価値の高い薬剤としては、

(R) - 5 - [ (1 - メチル - 3 - インドリル) カルボニル ] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾールハイドロクロライドおよびその塩、オンダンセトロン、グラニセトロンなどのセロトニン 5 HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、

- 20 インドメタシン、イブプロフェン、イブフェナック、アルクロフェナック、ジクロフェナック、メフェナム酸、フルルビプロフェン、フルフェナム酸、ケトプロフェン、フェニルブタゾン、サリチル酸メチルなどの非ステロイド系抗炎症剤、

- 25 コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメサゾン、吉草酸ベタメタゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン、フルオシノロアセトニドなどのステロイド系抗炎症剤、

ベンドロフルメチアジド、ポリチアジド、メチクロチアジド、トリクロルメチアジド、チクロベンチアジド、ペンチルヒドロクロロチ



- アジド，ヒドロクロチアジド，ブメタニドなどの利尿剤，  
エモナブリド，ジアゼパム，ニトラゼパム，フルニトラザパム，ロ  
ラゼパム，プラゼパム，フルジアセパム，クロナゼパム，クロルプ  
ロマジン，レセルピン，クロフルベリロール，トリフルベリドール，  
5 ハロペリドール，モペロンなどの抗精神病剤，  
バルビタール，チオペンタール，フェノバルビタール，シクロバル  
ビタールなどの催眠剤，  
エトサクシミド，パルプロ酸ナトリウム，アセタゾラミド，メプロ  
バメートなどの抗てんかん剤，  
10 クロルゾキサゾン，レボドパなどの抗パーキンス剤，  
メトクロプラミド，塩酸メトクロプラミドなどの制吐剤，  
インスリン，テストステロン，メチルテストステロン，プロゲステ  
ロン，エストラジオールなどのホルモン剤，  
モルヒネ，アスピリン，コデイン，アセトアニリド，アミノピリン  
15 などの鎮痛剤，  
スルファミン，スルファモノメトキシン，スルファメチゾールなど  
のサルファ剤，  
ニトログリセリン，硝酸イソソルビド，四硝酸ペンタエリスリトール，  
プロパニルニトレート，ジピリダモール，塩酸パパベリンなど  
20 の冠血管拡張剤，  
ファモチジン，シメチジン，塩酸ラニチジン，塩酸ロキサジンアセ  
タートなどのH<sub>2</sub>受容体拮抗剤，  
アジマリン，ピンドロール，プロプラノロール，キニジン，アムリ  
ノン，ミルリノンなどの抗不整脈治療剤，  
25 カフェイン，ジゴキシン，ジギトキシンなどの強心剤，  
塩酸ニカルジピン，塩酸ジルチアゼム，ニバジピン，ニフェジピン，  
ニトレジピン，ニゾルジピン，ニモジピン，ニルジピンなどのカル  
シウム拮抗薬，  
塩酸ジフェンヒドラミン，カルビノキサミン，ジフェニルピラリン，

- フェンベンズアミン, マレイン酸クロルフェニラミン, マレイン酸  
ブロムフェニラミン, ジフェニルイミダゾール, クレミゾールなど  
の抗ヒスタミン剤,
- 5 テトラサイクリン, オキシテトラサイクリン, メタサイクリン, ド  
キシサイクリン, ミノサイクリン, クロラムフェニコール類, エリ  
スロマイシン類, リンコマイシン, ペニシリンG, クリングマイシ  
ン, カナマイシン, クロラムフェニコール, フラジオマイシン, ス  
トレプトマイシン, ゲンタマイシンなどの抗生物質,
- 10 5-フルオロウラシル, ウラシル, シタラビン, プロクスウリジン,  
ブスルファン, アクチノマイシン, プレオマイシン, マイトマイシ  
ンなどの抗悪性腫瘍剤,
- グリベンクラミドなどの糖尿病薬,
- アロプリノール, コルヒチン, ベンズブロマロンなどの通風治療薬,  
フマル酸ケトチフェン, クロモグリク酸ナトリウム, アンレキサノ  
クスなどの抗アレルギー剤,
- 15 クロニジン, 硫酸グアネチジン, 塩酸アモスラロール, アラセプリ  
ル, 塩酸デラプリル, マレイン酸エナラプリルなどの降圧剤,  
塩酸インデロキサジン, 塩酸チアプリド, 塩酸ビフェメランなどの  
中枢神経系用薬,
- 20 ダントロレンナトリウムなどの骨格筋弛緩剤,  
塩酸エベリジン, 塩酸チザニジン, ブチルスコポラミン, 臭化メチ  
ルアトロピンなどの鎮痙剤,
- シンバスタチン, プラバスタチンナトリウムなどの高脂血症用剤,  
フマル酸フォルモテロール, 硫酸サルブタモール, 塩酸プロカテロー  
ルなどの気管支拡張剤,
- 25 塩酸タムシロシン, プラゾシンなどの $\alpha$ アドレナリン受容体遮断薬,  
血糖降下剤,  
経口避妊薬,  
又は解熱鎮痛消炎活性, 消化性抗潰瘍活性等を有する動物薬もしくは

は生殖器官用等各器官用動物薬等が挙げられる。

又、医薬品に限らず造影剤等の診断用薬品、健康食品や機能性食品、口臭除去剤や歯垢染色剤等の口腔用薬剤等、本製剤の特性を活かした様々な用途に応用ができるものであり活性成分の範囲は特に制限されない。

活性成分の配合量は、その性質にもよるが固形成分全体の50w/w%以下であり好ましくは、20w/w%以下、さらに好ましくは10w/w%以下である。

一般に、適用する活性成分は溶解時に不快な味を呈しない成分が好ましい。不快な味を呈する成分に応用する場合は、適当な味の隠ぺい処理を施すことが好ましい。

また、寒天水溶液中には、必要により香料（メントールなど）や甘味料（アスパルテーム（商品名）など）、色素、安定化剤、保存料などを添加してもよい。

本発明の固形製剤の密度は、各配合成分の配合割合によって変動するが、概ね400～1000mg/mlの範囲内である。固形製剤の強度ならびに溶解性との関連から、600～900mg/mlの密度が望ましい。

本発明の固形製剤は、製剤取扱い上十分な強度を有し、通常の錠剤と同様に実用に供しうるものである。ここに、『製剤取扱い上十分な強度』とは、最低限通常のPTP包装に適用可能な強度であり、この強度を有していればそれ以外の取扱い、例えば配送、携帯等にも十分耐えうると考えられる。

PTP包装に適用可能な強度すなわち、通常のPTP包装のカバーシートから製剤を押し出して取り出すことが可能な強度のめやすとして、錠剤の縦方向の硬度が挙げられる。その硬度は錠剤の大きさ、形状により異なるが、例えば直径約8.0mmの時1.0kg以上、直径約10.0mmの時1.5kg以上、直径約12.0mmの時2.0kg以上が好ましい。本発明の固形製剤は、いずれの大きさ

の場合にも P T P 包装からの取り出しに十分耐えうる強度を有するものである。

5 本発明の『口腔内崩壊性』とは、口腔内で水を服用することなしでも、だ液により実用上十分な崩壊性もしくは溶解性を有することを意味する。ここに実用上十分な溶解性または崩壊性とは、個人差もあるが、通常口腔内で 5 ～ 20 秒程度で崩壊もしくは溶解することを示すものである。

10 本発明製剤の糖を主体とする構造体は口腔内で急速にだ液により脆弱化し、次第に崩壊もしくは溶解するものであるが、更に、口腔内の圧迫すなわち上アゴと舌による圧力あるいは舌による“舐める”動作等が行われることによって、より短時間で崩壊もしくは溶解する。

15 本発明の製剤は錠剤用崩壊試験における水中での崩壊性が、形状にもよるがほぼ 1 ～ 2 分以内であり、急速な崩壊性を示すものではない。しかし、上述の通り口腔内においては実用上十分な崩壊もしくは溶解性を有するものである。

口腔内の乾いたあるいはだ液の少ない人においては、口中を湿らす程度の水もしくは湯を用いることにより、本製剤を適用することもできる。

20 また、本製剤を口腔内で崩壊もしくは溶解した後、または一部崩壊もしくは溶解した状態で少量の水とともに飲むこともできる。このような服用方法においても飲み込みやすさ、あるいは用いる水の量がわずかですむ等の本製剤のメリットを享受できる。

25 尚、本製剤を通常の錠剤と同様に水とともにそのまま服用しても何らさしつかえはない。本製剤は、含有する活性成分による制限がない限り、患者の好みに応じてあるいは状況に応じてこれらの服用方法を選択できるものである。

次に本発明製剤の製造法において説明する。

常法により寒天水溶液を調製する。調製は例えば寒天末に水を加

え加熱溶解することによって容易に行うことができる。

乳糖および／またはマンニトールと活性成分を寒天水溶液に加え、均一な懸濁液を得る。所望により、甘味料、香料、着色料、保存料等を適時加えてもよい。

- 5 次に懸濁液を常法により鋳型に充填する。充填は室温前後の温度で行うことが好ましい。温度が高すぎると充填した懸濁液がゼリー状に固化するのに時間を要し、又、温度が低すぎると充填前に固化して充填がスムーズにいかない。好ましくは15～30℃である。

- 10 使用される鋳型としては、特に制限はなく、例えば金属製の鋳型、樹脂フィルム製の鋳型を用いることができる。好ましくは、PTP包装に適用される錠剤を格納するための多数の穴を有する樹脂フィルムシートである。

- 15 当該シートに充填・乾燥後、通常のPTP包装用のカバーシートを付着させて容易に本発明固体製剤の包装品を得ることができる。シートの材質に特に制限はなく、例えばポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等が挙げられる。

鋳型の形状に特に制限はないが、丸みがかった形状のくぼみを有するものが好ましい。

- 20 鋳型に充填した懸濁液は短時間でゼリー状に固化し、その後の鋳型の移動・運搬、あるいは乾燥工程が容易になる。

製剤の大きさ形状にもよるが室温下で1～2分以内に懸濁液の表面が固化し、一定の形状が得られる。所望により低温条件におくことにより、更に短時間でゼリー状に固化させることができる。

- 25 次にゼリー状に固化した製剤を乾燥する。乾燥方法は、本固型製剤の特性を損なわないものであれば、いずれでもよい。好ましくは減圧乾燥もしくは通風乾燥である。減圧もしくは通風乾燥の乾燥温度はゼリー状に固化した製剤が凍結しない温度乃至再溶解しない範囲温度であればよく、好ましくは減圧乾燥の場合は25℃～35℃程度、通風乾燥の場合には3～15℃程度である。減圧する場合

には $-750\text{ mmHg}$ 以下の真空付近が好ましい。

乾燥時間は乾燥方法、乾燥条件、および製剤の大きさ・形状により適時設定される。例えば減圧乾燥の場合2～5時間程度であり、通風乾燥の場合1～6日程度である。

5

#### 産業上の利用可能性

本発明の固形製剤は以下の有用性を有する。

- (1) 口腔内で水なしでも実用上十分な崩壊性もしくは溶解性を有し、又飲みこみが容易（服用しやすい）。
- 10 (2) 服用方法として水なしでの服用の他、少量の水を用いる、あるいは錠剤同様水で服用する等の人の能力、好み、服用時の状況に合わせた方法の選択が可能であり、服用コンプライアンスの向上が期待される。
- (3) 湿度に強く、通常の錠剤同様取り出し後の製剤を手で持ってもベトついたりせず取扱いが容易。
- 15 (4) 重量均一性並びに活性成分含量均一性を有し、服用時の計量あるいは取り出し時のこぼし等がなく、正確な量の服用が可能。
- (5) 製剤取扱上十分な強度を有し、通常の錠剤に適用される取り出しの容易な包装形態、例えばPTP包装が適用でき、製剤
- 20 の取り出しが容易。
- (6) 製剤の包装、運搬あるいは携帯時においても通常の錠剤と同様の取扱いが可能。

従って、本発明の固形製剤は、口腔内で水なしでも実用上十分な崩壊性もしくは溶解性を有し、服用しやすい製剤であると同時に通常の錠剤と同等の取り扱い易さを備えた製剤であり、特に高齢者、嚥下困難者や小児の服用にも適する、実用性の高い新しい剤型である。又、携帯可能で取り出しが簡便であり、更に水なしでも服用できる本発明製剤は、日常生活を行いながら服用を必要とする人にと

25

っても有利である。

又、本発明の製剤の製造法は、上述のような有用な固形製剤を工業的に生産する上で有用な方法である。本発明製造法は適当な濃度の寒天水溶液を固形成分に対して40～60w/w%用いることにより、液状のまま定量的に鋳型に充填された懸濁液が室温下で短時間でゼリー状に固化する点に特徴を有する。これによってその後の製造工程での鋳型の取り扱いが容易になるとともに、重量及び活性成分含量が均一であり、しかも形状のくずれもなく、内部の構造体も均一性の保たれた所望の強度及び口腔内崩壊性を有する製剤を得ることができる。

又、ゼリー状に固化された状態において乾燥を行うため、形状のくずれを心配することもなく、特別な装置も必要とせず、安価で簡便な減圧もしくは通風乾燥によつても、十分に水分の除去された均一な製剤を得ることができ、工業的生産性が高い。

本発明の製造法において鋳型としてPTP用のプラスチック容器を用いることも可能であり、乾燥後、常法によってカバーシートを付着することによって簡便にPTP包装製品を得ることも可能である。

以下、本発明の固形製剤の有用性を具体的に示す。

#### (1) 崩壊もしくは溶解性

本発明固形製剤の水中での崩壊もしくは溶解性を錠剤用崩壊試験（日本薬局方）により測定した。表1中の値は6錠の平均値である。又、口腔内での崩壊時間（10人の平均値）を同じく示す。

表 1. 錠剤用崩壊試験

本発明実施例No.	錠剤用崩壊試験結果
実施例 1	23 秒
2 (a) * 1	13.6
2 (b) * 2	29.8
3	28
4	58
5	34
6	49
7	29
8 (a)	60.3
9 (a)	51.5
10	106.8

注) \* 1 実施例 2 (a) における口腔内崩壊時間は  
10 秒であった。

\* 2 実施例 2 (b) における口腔内崩壊時間は  
11 秒であった。

以上、本発明の固形製剤は錠剤用崩壊試験では 13 ~ 120 秒程度  
の崩壊時間を示した。口腔内での崩壊時間は個人差があるものの  
およそ 5 ~ 20 秒程度であった。



## (2) 硬度

硬度計により本発明製剤の硬度を測定した。結果を表 2 および表 3 に示す。

表 2.

## ① 硬度の均一性 (縦方向)

	実施例 8 (a)	実施例 9 (a)
No. 1	2.1 kg	2.4 kg
2	1.8	2.6
3	2.2	2.8
4	2.0	2.2
5	2.1	2.2
6	2.0	2.4
7	1.6	3.0
8	2.0	2.4
9	2.3	2.4
10	2.2	2.1
最大値	2.3	3.0
最小値	1.6	2.1
平均	2.02	2.45
RSD (%)	10.1 %	11.4 %
製剤の直径	約 9.5 mm	約 9.5 mm

$$\text{RSD \%} = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均}} \times 100$$

表3.

## ② 硬度 (平均値)

実施例 No.	硬度 (10 錠の平均) kg		製剤の直径
	(縦方向)	(横方向)	
実施例 1	2.9	3.4	約 9.9mm
2 (a)	1.82	2.87	約 7.7mm
2 (b)	2.58	3.28	約 9.9mm
3	2.5		約 10.0mm
4	2.1		"
5	2.0		"
6	1.8		"
7	1.8		"
10	3.25		約 9.5mm

本発明固形製剤の縦方向の硬度は、いずれも P T P 包装に適用可能な硬度を有する。又、硬度のバラツキも少なく、通常の錠剤と同程度の硬度の均一性を有していた。

## (3) 重量偏差並びに活性成分含量均一性

実施例 1 1 で得られた錠剤の重量偏差ならびに活性成分であるファモチジンの含量の均一性を求めた。尚、ファモチジン定量値は H P L C 法によって求め、計算値に対する % によって示した。結果を表 4 に示す。

表 4. 重量偏差ならびに含量均一性試験

	製 剤 No.	製 剤 重 量	ファモチジン 定 量 値
5	No. 1	77.40 mg	99.20 %
	2	77.00	100.60
	3	78.10	99.10
	4	77.30	98.50
	5	77.20	99.90
10	6	76.90	101.10
	7	77.10	101.90
	8	76.30	100.30
	9	76.60	99.10
	10	76.90	99.40
15	平 均	77.08	99.91
	標準偏差	0.48	1.06
	最大値	78.10	101.90
	最小値	76.30	98.50
	最大値-最小値	1.80	3.40
	RSD (%)	0.63	1.06

20 上記重量偏差試験並びに含量均一性試験によれば、本発明の固形製剤は十分に実用化の可能な重量並びに活性成分含量の均一性を有することが証明された。

#### (4) PTP包装押し出し試験

25 本発明の固形製剤の入った実施例 9 (a) および 9 (b) の PTP 包装を用いてカバースHEETからの押し出し、取り出しによる製剤の破損を調べた。

カバースHEETからの押し出した際に製剤に“割れ くずれ 欠け”が生じた数を目視によって測定した。表 5 中の数値は、“割れ くずれ 欠け”のあった製剤数 (錠) / 試験数 (錠) を示す。

表 5. P T P 包装押し出し試験

試験者	A	B	C	D	E	F	合計
実施例 9 (a)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/300
実施例 9 (b)	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/120

本発明製剤は P T P 包装からの取り出しにおいて、問題となるような“割れ くずれ 欠け”の発生がなく、取扱い上十分な強度を有していることが示された。

発明を実施するための最良の形態

(製造例)

好ましい本発明製剤の製造例を以下に示すが、本製造例は本発明の範囲を何等限定するものではない。

本発明製剤の配合割合

活性成分	0.001 - 50.0 部, 好ましくは 0.01 - 20.0 部
乳糖及び/又はマンニトール	50.0 - 99.999 部, 好ましくは 80.0 - 99.9 部
甘味料, 香料, 着色料及び/又は保存料等	必要に応じて適量
寒天	0.12 - 1.2 部, 好ましくは 0.2 - 0.4 部

0.3-2.0%, 好ましくは 0.3-0.8% の寒天水溶液を調製し、上記組成物を加え混合し、懸濁状にする。この懸濁を室温下鋳型に充填し、以下のいずれかの条件にて乾燥し、本発明製剤を得ることができる。

乾燥条件

(i) 好ましくは 25 - 35℃, より好ましくは 30℃ 前後の温度下, -700~-760mmHg で 2 - 5 時間減圧乾燥する。

(ii) 好ましくは $3-15^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $5-10^{\circ}\text{C}$ 下、1-6日間好ましくは2-3日間通風乾燥する。

さらに、上記製造例を用いた本発明口腔内製剤を実施例として詳述する。

5 実施例 1

0. 4%寒天水溶液100部にファモチジン10部、乳糖89部、マンニトール100部及びアスパルテーム0.5部を加え混合し、懸濁状にする。この懸濁液を直径10.5mmの鋳型に255mgずつ充填し、 $30^{\circ}\text{C}$ 、 $-760\text{mmHg}$ で乾燥して水分を除去し、  
10 固形製剤を得た。固形製剤は口腔内で十分な崩壊性を示し、水なしで容易に飲み込むことができた。

実施例 2

0. 4%寒天水溶液85部にファモチジン20部、乳糖87部、マンニトール60部、1-メントール1部及びアスパルテーム2部  
15 を加え混合し、懸濁状にする。この懸濁液を(a)直径8.0mmの鋳型に123mgまたは(b)直径10.5mmの鋳型に255mgずつ充填し、 $30^{\circ}\text{C}$ 、 $-760\text{mmHg}$ で乾燥して水分を除去し、固形製剤を得た。できた錠剤の直径並びに厚さは(a)直径：7.7mm、厚さ：3.1mm (b)直径：9.9mm、厚さ3.7mm  
20 であった。

実施例 3乃至7

ファモチジン、乳糖、マンニトールを下表6の配合割合(重量)で使用し、 $35^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ に保温した0.4%寒天水溶液85部に分散したのち、直径11mmの穴を有するPTPシートに200 $\mu$   
25 lずつ充填し、 $30^{\circ}\text{C}$ 、 $-760\text{mmHg}$ で乾燥した。できた錠剤は直径約10mmであった。

表 6. 実施例 3 乃至 7 の製剤の配合割合

実施例番号	配 合 割 合		
	ファモチジン	乳糖	マンニトール
3	20.0	150.0	0.0
4	20.0	120.0	30.0
5	20.0	90.0	60.0
6	20.0	60.0	90.0
7	20.0	0.0	150.0

## 実施例 8

0. 6%寒天水溶液 85 部にアスパルテーム 1.5 部, クエン酸 Na 1.0 部を溶解し, 更にファモチジン 10 部, 乳糖 130 部, マンニトール 20 部, 香料 1.4 部, 着色料 0.1 部を加え, 混合して懸濁液を得た。この懸濁液を 2 種類の PTP シート (ポリプロピレン製) の穴にそれぞれ (a) 255 mg ずつ, (b) 510 mg ずつ充填した。5℃で通風しながら 3 日間乾燥を行い固形製剤を得た。

本製剤の大きさは, (a) 直径: 約 9.5 mm, 厚さ: 約 4.2 mm, (b) 直径: 約 12.0 mm, 厚さ: 約 5.2 mm であった。

## 実施例 9

実施例 8 において香料を 8.43 部用いた以外は, 同様に処理して得られた懸濁液を, PTP シートの穴に (a) 255 mg, (b) 510 mg ずつ充填し, 実施例 8 と同様に乾燥して固形製剤を得た。本製剤の大きさは (a) 直径: 約 9.5 mm, 厚さ: 約 4.2 mm, (b) 直径: 約 12.0 mm, 厚さ: 約 5.2 mm であった。

本固形製剤の入った PTP シートに常法によりアルミシートを付着して PTP 包装品を得た。

## 実施例 10

0. 6%寒天水溶液 85部, ファモチジン10部, ラクトース135部, マンニトール20部, アスパルテム1.5部, クエン酸Na1.0部, 香料3.34部及び着色料0.1部を用いて実施例8と同様に処理して得られた懸濁液をPTPシートに255mgずつ充填して, 実施例8と同様に乾燥し, 直径約9.5mmの固形製剤を得た。

## 実施例 11

0. 4%寒天水溶液 43部にファモチジン10部ラクトース63部マンニトール10部, アスパルチーム1.0部, クエン酸Na1.0部を混合し懸濁液を得た。この懸濁液をPTPシートに128mgずつ充填し30℃, -760mmHgで乾燥し, 固形製剤を得た。

以下の配合割合を用いて, 実施例1もしくは実施例8と同様にし  
て, 固形製剤を製造し得る。

15

20

25

## 実施例 1 2

	フマル酸フォルモテロール	0. 0 4 部
	乳糖	7 9. 1 6 "
	マンニトール	2 0. 0 0 "
5	アスパルテーム	0. 5 0 "
	<u>カンテン末</u>	<u>0. 3 0 "</u>
	計	1 0 0. 0 0 部

## 実施例 1 3

10	塩酸ニカルジピン	1 0. 0 部
	乳糖	1 4 8. 4 "
	マンニトール	4 0. 0 "
	アスパルテーム	1. 0 "
	<u>カンテン末</u>	<u>0. 6 "</u>
15	計	2 0 0. 0 部

20

25



## 請 求 の 範 囲

1. 活性成分と乳糖および／またはマンニトールからなる糖類と、  
固形成分に対し 0.12～1.2 w/w%の寒天からなる密度  
5 が400mg/ml乃至1000mg/mlである製剤取扱い  
上十分な強度を有する口腔内崩壊性の固形製剤。
2. 活性成分と乳糖および／またはマンニトールからなる糖類を、  
固形成分に対し40～60 w/w%の濃度 0.3～2.0w/w%  
寒天水溶液に懸濁し、鋳型に充填しゼリー状に固化させた後  
10 乾燥を行うことにより製造される請求の範囲第1項記載の固形製  
剤。
3. 乾燥を減圧乾燥若しくは通風乾燥により行うことにより製造  
される請求の範囲第2項記載の固形製剤。
4. 活性成分と乳糖および／またはマンニトールからなる糖類を、  
15 固形成分に対し40～60 w/w%の濃度 0.3～2.0 w/  
w%寒天水溶液に懸濁し、鋳型に充填しゼリー状に固化させた後  
乾燥を行うことを特徴とする製剤取扱い上十分な強度を有する  
口腔内崩壊性の固形製剤の製造法。
5. 乾燥を減圧乾燥若しくは通風乾燥により行うものである請求  
20 の範囲第4項記載の製造法。
6. 鋳型がPTP包装用樹脂フィルムシートであることを特徴と  
する請求の範囲第4項記載の製造法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01631

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> A61K9/20, A61K47/36, 47/10, 47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> A61K9/20, A61K47/36, 47/10, 47/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-86837 (Medafoa Inc.), April 11, 1991 (11. 04. 91), & US, A, 5039540 & US, A, 5079018	1-6
A	JP, A, 2-32014 (Abbot Laboratories), February 1, 1990 (01. 02. 90), & US, A, 5082667	1-6
A	JP, A, 64-79109 (Folest Laboratories, Inc.), March 24, 1989 (24. 03. 89), & US, A, 4814178	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 1, 1993 (01. 03. 93)

Date of mailing of the international search report

March 23, 1993 (23. 03. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61K 9/20, A 61K 47/36, 47/10, 47/26

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61K 9/20, A 61K 47/36, 47/10, 47/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 3-86837 (メダフォア インコーポレイテッド) 11. 4月. 1991 (11. 04. 91) & US, A, 5039540 & US, A, 5079018	1-6
A	JP, A, 2-32014 (アボット ラボラトリーズ), 1. 2月. 1990 (01. 02. 90) & US, A, 5082667	1-6
A	JP, A, 64-79109 (フォレスト ラボラトリーズ イ ンコーポレーテッド),	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 03. 93

国際調査報告の発送日

23.03.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後 藤 圭 次

⑥

電話番号 03-3581-1101 内線

4 0 7 3 2 9

3 4 5 4

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>24. 3月. 1989 (24. 03. 89)</p> <p>&amp;US, A, 4814178</p>	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**